

MICRODISPOSITIF DE DIAGNOSTIC ET DE THERAPIE IN VIVO**DESCRIPTION****5 DOMAINE TECHNIQUE ET ART ANTERIEUR**

L'invention concerne le domaine des micro-dispositifs de diagnostic et/ou de thérapie, dont des applications se situent dans des domaines médicaux aussi divers que l'électrotransfection, l'électrostimulation, l'électrodiffusion, l'enregistrement de l'activité électrique ou biochimique, ou encore la dispense et le prélèvement de substances in vivo et in situ.

De tels micro-dispositifs selon l'invention, minimalement invasifs, permettent l'investigation du corps humain ou animal. Ils sont aussi des outils d'aide au diagnostic ou encore à la thérapie. Ils permettent de cibler des zones de tailles comprises entre quelques centaines de micromètres et quelques centimètres.

On connaît des systèmes d'imagerie, associés à différents marqueurs, qui permettent un suivi fonctionnel, in vivo, de tissus d'intérêt. Ces technologies, bien que de plus en plus performantes, restent cependant un outil d'étude et de diagnostic global.

Certains laboratoires de recherche ont conçu des prototypes de micro-injecteur adressable électriquement. Ces dispositifs ont une fine extrémité qui peut être insérée dans le tissu cible, et une large

extrémité servant aux connexions électriques et fluidiques.

Cette seconde extrémité est le plus souvent large et épaisse de quelques millimètres ou de quelques centimètres. Elle est encombrante, et elle ne peut être insérée in vivo, ce qui limite l'accès à des zones profondes et fragiles comme le cerveau. Ces dispositifs connus sont donc limités par la dimension de l'élément de préhension et des connexions.

Il se pose donc le problème de réaliser des micro-dispositifs pour applications in vivo, en particulier en vue d'un diagnostic et/ou d'une thérapie.

Il se pose également le problème de réaliser différentes fonctionnalités dans un dispositif ayant une section, ou une taille, de quelques centaines de micromètres.

EXPOSÉ DE L'INVENTION

L'invention se propose d'utiliser d'autres techniques pour la réalisation de micro-dispositifs implantables. En particulier, l'invention propose l'utilisation de procédés microtechnologiques pour des dispositifs de types cathéter ou sonde. En effet, de façon surprenante, bien que les formes ainsi fabriquées ne soient pas circulaires ni même arrondies, ces micro-dispositifs ont prouvé leur biocompatibilité in vivo.

L'invention concerne d'abord un micro dispositif de diagnostic ou de thérapie in vivo, comportant :

- un corps, sensiblement longitudinal, muni, dans le sens de sa longueur, d'au moins un canal principal dont une entrée est située à une première extrémité du corps,

- 5 - et un ou plusieurs canaux secondaires se raccordant à au moins un canal principal et débouchant latéralement par des sorties latérales.

Un tel micro-dispositif, dont la section peut comporter des angles, vifs ou émoussés, et
10 notamment être quadrilatérale, permet une injection aisée de produits liquides et/ou de microparticules dans le corps humain, notamment dans le cerveau.

Un tel dispositif peut en outre comporter une ou plusieurs électrodes, disposées sur une portion
15 extérieure du corps, et un ou plusieurs plot(s) de connexion électrique situé(s) à la première extrémité du corps, au voisinage de l'entrée dudit canal.

L'invention concerne aussi un microdispositif de diagnostic ou de thérapie in vivo
20 comportant :

- un corps sensiblement longitudinal, traversé par au moins un canal principal dont une entrée est située à une première extrémité du corps,

- une ou plusieurs électrodes, disposées
25 sur une portion extérieure du corps,

- un ou plusieurs plot(s) de connexion électrique situé(s) à la première extrémité du corps, au voisinage de l'entrée dudit canal.

Ici encore, la section du corps du
30 microdispositif peut comporter des angles, vifs ou émoussés, et par exemple être quadrilatérale.

Dans les deux modes de réalisation décrits ci-dessus, les plots de connexion électrique peuvent comporter des micro-empreintes ou des zones gravées réalisées dans le corps du microdispositif.

5 Ces micro-empreintes ou ces zones gravées ont par exemple une hauteur et une largeur comprises entre 10 μm et 50 μm .

 L'empilement technologique du microdispositif selon l'invention, réalisé par exemple
10 en silicium, permet donc d'intégrer l'étage de connexions électriques et fluidiques.

 Cet étage est donc de dimensions équivalentes au dispositif lui-même et peut être englobé dans un dispositif de guidage creux.

15 De préférence un dispositif selon l'invention comporte une deuxième extrémité en forme de biseau.

 Il peut par ailleurs comporter au moins deux canaux principaux parallèles, ce qui permet
20 l'injection de différents produits ou liquides dans les tissus.

 Un ou plusieurs canaux secondaires peuvent se raccorder à au moins un canal principal et déboucher latéralement par des sorties latérales, ce qui facilite
25 là encore l'injection de produit, ou le prélèvement de produits, dans les tissus traversés.

 Le corps du dispositif peut avoir une section dont la dimension maximale est inférieure à 1 mm, ou une section carrée ou rectangulaire dont
30 chaque côté a une dimension maximale inférieure à 300 μm ou inférieure à 900 μm .

Le corps lui-même a par exemple une extension longitudinale comprise entre 0,5 cm et 3 cm.

Une entrée du canal fluide en forme d'entonnoir permet une insertion aisée de capillaires
5 d'injection dans le canal.

L'invention concerne également un procédé de réalisation d'un microdispositif de diagnostic ou de thérapie in vivo comportant :

- la réalisation de deux portions du
10 microdispositif sensiblement longitudinal, chaque portion comportant au moins un demi-canal s'étendant selon une direction longitudinale, ou bien une première portion comportant un canal,

- l'assemblage des deux portions,
15 directement entre elles ou avec une couche intermédiaire, de manière à former au moins un canal principal s'étendant selon une direction longitudinale.

On peut ainsi réaliser un dispositif selon l'invention en mettant en oeuvre les techniques
20 silicium standard ou les techniques de travail des substrats de type Silicium sur Isolant (SOI), ces dernières permettant la réalisation de micro-dispositifs de taille réduite.

Une ou plusieurs électrode(s), et un ou
25 plusieurs plot(s) de connexion électrique, peuvent être réalisés sur au moins une des deux portions, par exemple par gravure ou par dépôt de métal biocompatible.

La couche intermédiaire peut comporter un
30 canal fluide.

Une portion d'au moins un canal secondaire, ou au moins un canal secondaire, peuvent être réalisés.

L'invention concerne également un procédé de réalisation d'un microdispositif de diagnostic ou de
5 thérapie in vivo, comportant la réalisation de deux demi-dispositifs dans une ou deux plaques de SOI, chaque plaque comportant une couche de silicium superficielle ayant une face libre, ou première face, et une deuxième face, en contact avec une couche
10 d'isolant enterrée, ce procédé comportant, pour chaque demi-dispositif :

- la gravure de la première face de la couche superficielle de silicium, et le dépôt d'un métal noble biocompatible, sur cette première face,
15 pour y réaliser au moins une électrode et au moins un plot de connexion,

- la gravure de la deuxième face de la couche superficielle silicium, pour réaliser au moins un demi-réseau fluide, comportant au moins un demi-
20 canal s'étendant selon une direction longitudinale, puis

- l'assemblage des deux micro-dispositifs par leurs deuxièmes faces, éventuellement avec une couche de silicium intermédiaire, pour former au moins
25 un canal de réseau fluide.

BREVE DESCRIPTION DES FIGURES

- Les figures 1 à 4 représentent divers modes de réalisation de l'invention,

- les figures 5A à 6 représentent des détails de réalisation de l'extrémité proximale d'un dispositif selon l'invention,

- les figures 7A à 11 représentent des étapes de procédés selon l'invention.

EXPOSÉ DETAILLE DES MODES DE REALISATION DE L'INVENTION

Un premier mode de réalisation de l'invention est illustré sur la figure 1.

Le microsystème de cette figure est de forme sensiblement parallélépipédique. Il présente une extension sensiblement longitudinale, le long d'un axe longitudinal BB'. Si la forme parallélépipédique est représentée, il est entendu qu'il peut s'agir d'une forme allongée de section quadrilatérale quelconque, voire d'une section quelconque présentant des angles vifs, c'est-à-dire non arrondis, ou émoussés. De préférence et au vu des procédés de réalisation, la section du microdispositif est rectangulaire et/ou celui-ci est plan, avec deux faces longitudinales parallèles.

Dans le mode de réalisation illustré sur la figure 1, le microsystème possède différentes électrodes 10 sur ses faces supérieure 12 et inférieure 13. Il pourrait aussi n'en posséder que sur l'une ou l'autre de ces faces.

Ces électrodes 10 sont adressables individuellement et connectées électriquement grâce à des connexions 16 situées sur la face proximale 14 du dispositif. Cette face 14 possède aussi une ouverture 18 vers un réseau fluidique.

Comme on le voit sur la figure 2, qui représente une vue en coupe selon le plan AA' de la figure 1, un tel réseau fluidique est composé d'un canal principal 24 qui dessert des canaux secondaires 5 26, 28.

L'entrée 18 du canal principal se situe sur la face proximale 14. Une ou plusieurs sorties 23, 27 de canaux secondaires peuvent être situées sur les faces latérales et/ou supérieure 12 et/ou inférieure 10 13.

Sur le mode illustré, le canal 24 ne débouche pas du côté de l'extrémité distale 20 du dispositif. Selon une variante, il pourrait être débouchant du côté de cette extrémité 20, comme indiqué 15 en traits interrompus sur la figure 2.

Selon une autre variante, le dispositif pourrait ne comporter qu'un canal principal débouchant du côté 20, et aucun canal latéral, une ou plusieurs électrodes étant disposées sur au moins une des faces 20 extérieures du dispositif.

Plusieurs canaux ou réseaux fluidiques parallèles peuvent être réalisés, comme illustré sur les figures 3A, 3B et 4 : ces figures représentent un microdispositif avec respectivement deux (figures 3A et 25 3B) et trois (figure 4) réseaux micro-fluidiques.

Ainsi sont représentées, sur les figures 3A et 3B, deux entrées 218, 219 de réseaux fluidiques et, sur la figure 4, trois entrées 318, 319, 320 de tels réseaux, ces entrées étant disposées dans la face 30 proximale 14 du dispositif. Un tel dispositif peut comporter, ou pas, des électrodes latérales 10. Un ou

plusieurs canaux fluidiques peuvent être débouchant du côté de l'extrémité distale 20.

La section des ouvertures 18, 218, 219, 318, 319, 320 de la face proximale 14 varie en fonction du nombre de réseaux fluidiques souhaité et de la taille finale requise du dispositif. Le nombre, les sections et espacements entre les sorties fluidiques 22, 222, 322 des canaux secondaires sont fonctions de l'application. L'angle formé entre les canaux secondaires et le canal principal peut être compris entre 0 et 90 degrés, par exemple entre 10 et 90 degrés.

Selon une variante, un dispositif selon l'invention comporte au moins un canal principal (deux canaux principaux sur la figure 3B), disposé comme expliqué ci-dessus, débouchant ou non du côté de l'extrémité distale, et un guide d'onde longitudinal 221 s'étendant parallèlement à l'axe du dispositif et des canaux principaux, et débouchant du côté de l'extrémité distale 20, le tout avec ou sans électrodes latérales 10.

La face distale 20 du dispositif est de préférence biseautée afin de faciliter la pénétration du dispositif dans un organe ou un tissu sensible.

La hauteur H et la largeur l de la face proximale sont de l'ordre de quelques centaines de micromètres chacune ; elles sont par exemple comprises entre 100 μm et 300 μm ou 400 μm ou 500 μm .

Selon un exemple de réalisation :

$H = l = 210 \mu\text{m}$.

La longueur L du dispositif est par exemple comprise entre 500 μm ou 1 cm et 2 cm ou 3 cm.

Pour des applications dans des régions corporelles autres que le cerveau, il est possible de
5 réaliser des dispositifs un peu plus grands, par exemple avec des technologies silicium standards, donc moins onéreuses, avec H et l compris l'un et l'autre entre 500 μm et 1000 μm ou 1500 μm . On aura alors par exemple :

10 $H = 900 \mu\text{m}$ et $l = 500 \mu\text{m}$.

Le microdispositif est solidarisé à son extrémité proximale 14 à un système d'insertion classique en vue de son utilisation. Par exemple, il peut être collé à un cathéter ou une sonde ; en
15 particulier, il peut être adapté en bout de seringue.

La figure 5A représente de manière plus précise l'étage de connexions électriques 16. De part et d'autre de l'ouverture 18, sont disposées des connexions électriques 161, 163, par exemple des câbles
20 insérés dans des encoches 162, 164 spécialement prévues à cet effet.

Ces encoches sont en fait gravées dans au moins une des deux faces 12 - 14 : sur la figure 5A, les deux faces 12, 14 sont gravées, de même que les
25 deux faces 13 et 14.

Les encoches peuvent avoir la forme représentée sur la figure 5B : des portions planes 17, 19, inclinées respectivement des faces supérieure 12 et inférieure 13 vers la face proximale 14, constituent
30 des zones de contact.

D'autres formes peuvent être réalisées, par exemple en forme de parallélépipèdes 27, 29, comme illustré sur la figure 5C.

5 Sur les portions planes 17, 19 ou sur les faces 271, 273 et 291, 293 des parallélépipèdes 27, 29 pourra être déposée une couche de métal conducteur biocompatible, comme décrit plus loin, sur laquelle viendront se fixer les extrémités des connexions 161, 163.

10 Sur la figure 5A, les dimensions e, f et p sont les dimensions d'ouverture des plots de connexions électriques en surface de plaque. Chacune est par exemple comprise entre 30 μm et 50 μm ou entre 10 μm et 30 μm .

15 Dans le cas des applications extra-cérébrales pour lesquelles, comme déjà indiqué ci-dessus, les contraintes dimensionnelles sont moins importantes, on pourra avoir e, f et p compris entre 30 μm et 100 μm , par exemple:

20
$$e = 50 \mu\text{m} = f = p.$$

Le microdispositif selon l'invention peut donc posséder un étage de connexion intégré : les électrodes 10 et les connexions sont situées respectivement sur le corps du dispositif et dans son
25 prolongement ou dans sa périphérie ou dans ses parois latérales, sans dépassement au-delà ou en dehors de la section transversale (perpendiculaire à l'axe longitudinal BB') du corps. Ceci permet une insertion dans des systèmes de guidage du type de ceux utilisés
30 in vivo, et confère au dispositif un caractère très peu

destructeur de tissus qu'il pourra rencontrer sur son passage.

Comme illustré sur la figure 6, un micro-capillaire 30 pour l'injection d'un fluide peut être
5 inséré dans l'entrée du canal principal 24 d'un réseau micro-fluidique. En fait, comme on le voit en vue de dessus sur la figure 2, l'entrée du canal principal est alors de préférence configurée en forme de « V », de manière à accueillir et à guider un capillaire 30
10 introduit par la face proximale 14 (voir figure 6).

Dans le cas des structures des figures 3A, 3B et 4, chaque ouverture 218, 219, 318, 319, 320 peut accueillir un capillaire de la manière qui vient d'être décrite.

15 Un des canaux principaux, débouchant du côté de l'extrémité 20, peut recevoir une fibre optique, tandis qu'un autre canal principal permet de faire circuler un fluide, par exemple injecté par un capillaire 30. Un tel dispositif peut comporter, ou
20 pas, des électrodes 10. La fibre optique permet d'injecter ou de prélever un rayonnement.

L'empilement technologique du micro-dispositif selon l'invention permet donc d'intégrer l'étage de connexions électriques et fluidiques.

25 Cet étage est donc de dimensions équivalentes au dispositif lui-même et peut être englobé dans un dispositif de guidage creux.

Un micro-dispositif selon l'invention peut servir d'injecteur, ou d'électrostimulateur ou
30 d'électrotransflecteur, ou d'électrodiffuseur.

Les électrodes 10 de surface peuvent permettre, de plus, d'enregistrer l'activité électrique cellulaire en réponse à une stimulation biochimique via le(s) réseau(x) d'injection(s) micro-fluidique(s), ou
5 encore d'enregistrer l'activité électrique cellulaire simultanément au prélèvement d'un échantillon liquide via ce(s) même(s) réseau(x) fluidique(s).

Les électrodes de ce dispositif peuvent aussi être fonctionnalisées biochimiquement de manière
10 à capter certains produits cellulaires d'intérêt, suite à une injection, ou non, de molécules bio-actives, une mesure électrique étant alors effectuée. A titre d'exemples, on pourra fixer sur ces électrodes des capteurs bio-chimiques ou des segments d'ADN ou d'ARN
15 ou des anti-corps ou des cellules.

Dans un mode de réalisation plus simple, le dispositif selon l'invention ne comporte pas de moyens pour effectuer des mesures électriques, donc pas d'électrodes 10 ni de plots 16 de connexion électrique,
20 mais il présente au moins un canal principal longitudinal, et, éventuellement, un ou plusieurs canaux secondaires et/ou guides d'onde, comme exposé ci-dessus. Un tel système fluidique permet l'injection ou le prélèvement de microquantités de produit dans le
25 corps humain, et/ou éventuellement le prélèvement ou l'injection de rayonnement.

De par sa taille, un dispositif selon l'invention, quel que soit le mode de réalisation envisagé, peut être utilisé dans les structures
30 cérébrales sans causer de dommages aux tissus rencontrés.

Un premier procédé de réalisation va maintenant être décrit. Il met en œuvre les techniques de type « SOI ». De telles techniques sont par exemple décrites dans l'ouvrage de Q-Y. Tong et U. Gösele intitulé « Semi-conductor Wafer Bonding », The Electrochemical Society & Series, 1999.

Un composant 50 de départ est par exemple un substrat SOI (figure 7A). Une structure SOI (abréviation de « Silicon on Insulator ») comporte, typiquement, une couche de silicium 56, sous laquelle est réalisée une couche enterrée 54 d'oxyde de silicium, qui repose elle-même sur un substrat 52 en silicium, ce dernier jouant le rôle de support mécanique. De telles structures sont par exemple décrites dans FR - 2 681 472.

Typiquement, la couche 56 a une épaisseur comprise entre quelques dizaines de micromètres, par exemple entre 50 μm et 100 μm ou 150 μm .

La couche d'isolant 54 peut avoir une épaisseur comprise entre 1 μm et quelques dizaines de micromètres, par exemple 20 μm .

Dans une première étape (figure 7B), on réalise des encoches 58 qui préfigurent les plots de connexions électriques, tels que ceux représentés par exemple sur les figures 5B et 5C. Ces encoches sont par exemple réalisées par gravure humide du silicium, à travers une couche gravée 57 de nitrure de silicium. Cette dernière est obtenue par photolithographie puis gravure sèche d'une couche de nitrure de silicium. Le masque 57 est ensuite retiré.

La figure 7C représente l'aspect du composant obtenu après cette étape, en coupe suivant le plan XX' de la figure 7B. Sur cette figure, sont représentées les encoches 53 obtenues.

5 Il est ensuite procédé (figure 7D) à un dépôt d'une couche 60 de nitrure de silicium, puis d'une couche 62 d'un métal noble biocompatible (par exemple Au (or), ou Cr (chrome), ou Ti (titane), ou Pt (platine)). Cette couche de métal est gravée, et
10 l'ensemble est recouvert d'une nouvelle couche 63 de nitrure de silicium dans laquelle on dégage, par photolithographie, des plots 61, 65 qui vont permettre d'isoler et de délimiter les différentes électrodes entre elles. La couche 63 est ensuite éliminée,
15 laissant subsister les plots 61, 65.

La figure 7E représente, toujours suivant le plan XX', la structure obtenue avec un dépôt d'une couche de métal 62 dans les rainures 53, ainsi que sur la zone plane non gravée de la couche 56, et deux plots
20 latéraux 61-1, 61-2 en nitrure de silicium.

L'ensemble est ensuite recouvert d'une couche 64 d'isolant, par exemple d'oxyde de silicium (figure 7F), puis assemblé avec la couche superficielle 72 d'oxyde de silicium d'un composant comportant un
25 substrat 70 en silicium (figure 7G) recouvert de ladite couche 72 d'oxyde de silicium. L'assemblage est réalisé par adhésion moléculaire, à température d'environ 300°C. Le substrat 70 aura une fonction de support pour la suite des opérations.

Le substrat 52 en silicium est éliminé par polissage, laissant subsister la couche 54 isolante (figure 7H).

Les couches 54 et 56 sont ensuite gravées de manière à faire apparaître des canaux 74, 76 du futur réseau fluidique (figure 7I).

La figure 7J montre, en coupe suivant l'axe XX', une moitié 75 du futur canal longitudinal, obtenue par gravure de la couche 56.

On procède ensuite (figure 7K) au scellement par collage moléculaire de deux plaques symétriques, la deuxième plaque présentant, successivement, une couche de silicium 156 dans laquelle un autre demi-réseau fluidique a été gravé, une couche 160 de nitrure de silicium, une couche 162 de métal noble biocompatible et deux couches 164, 172 d'isolant (oxyde de silicium) surmontées d'un substrat 152 en silicium.

Par polissage du substrat 152, puis, à travers un masque 171, par photolithographie et gravure sèche de la couche 172 d'oxyde de silicium, des plots 161, 165, de la couche sous jacente de nitrure de silicium, et des deux demi-corps de dispositif en silicium, et enfin gravure humide des couches 64, 72 d'oxyde de silicium, on aboutit à la libération de deux dispositifs 200, 300 comme illustré sur les figures 7L et 7M. Sur ces figures, les références 18 et 118 désignent respectivement l'entrée prévue pour le réseau fluidique. La figure 7N représente, en vue de côté, selon le plan XX', l'entrée 18 munie des plots de

connexions électriques, portant notamment les dépôts métalliques 62, 162.

On obtient ainsi un dispositif conforme à la figure 1.

5 La réalisation d'un dispositif tel que celui de la figure 3, qui comporte deux réseaux fluidiques, est obtenue par des étapes identiques jusqu'à celles des figures 7I, 7J.

10 Puis (figure 8A), le composant obtenu est assemblé avec une plaque SOI, comportant une couche 256 de silicium, une couche 254 d'isolant et un substrat 252 en silicium. Cette étape permet de définir un premier réseau fluidique entre les plaques de silicium 56 et 256 (figure 8B). Le substrat 252 et la couche 254
15 d'isolant sont éliminés par polissage.

20 Le composant obtenu est ensuite assemblé avec un deuxième composant du type de celui illustré sur la figure 7I, présentant une couche de silicium 356 gravée pour y former un deuxième réseau fluidique, et diverses couches de nitrure de silicium, de métal biocompatible, d'oxyde de silicium sur un substrat 352 (figure 8C) comme déjà décrit ci-dessus. Ainsi est formée une structure avec deux réseaux fluidiques séparés par la couche 256 de silicium.

25 Les étapes suivantes, en vue de la libération (polissage du substrat 352, photolithographie, gravure sèche de l'oxyde de silicium, du nitrure de silicium, du silicium, et enfin gravure sèche des couches 64, 72 d'oxyde de silicium)
30 sont identiques ou similaires à celles décrites ci-dessus en liaison avec les figures 7L-7M.

La réalisation d'un dispositif tel que celui de la figure 4, comportant trois réseaux fluidiques, met en œuvre une technique similaire à celle qui vient d'être décrite, la plaque 256 étant
5 cependant remplacée par un composant tel que celui de la figure 9A, comportant une plaque 456 de silicium à l'intérieur de laquelle est réalisé un canal 418, ainsi qu'éventuellement des canaux secondaires ou latéraux dont les sorties latérales 422 sont visibles sur la
10 figure 9A.

Cette plaque est par exemple obtenue par assemblage moléculaire de deux demi couches 452, 454 (figure 9B) de silicium dans lesquelles ont été respectivement gravés deux demi-canaux 416, 420, et les
15 demi-canaux secondaires correspondants, ces deux plaques étant ensuite assemblées comme illustré sur la figure 9B. Chacune des plaques 452, 454 peut être la couche superficielle en silicium d'un composant SOI comportant en outre un substrat 459, 461, une couche
20 d'isolant 455, 457. Les deux composants SOI sont traités pour réaliser deux demi-canaux 416, 420 dans cette couche superficielle, puis assemblés comme indiqué sur la figure 9B. Le substrat 459 et la couche isolante 455 sont ensuite éliminés, le substrat 461
25 étant temporairement conservé pour permettre un report comme illustré sur la figure 8A .

On peut assembler ou empiler autant de plaques intermédiaires 456 que l'on ajoute de canaux principaux dans l'axe longitudinal BB' du dispositif.

Les étapes suivantes du procédé, jusqu'à la libération des composants, sont identiques ou similaires à celles décrites ci-dessus.

Des étapes similaires à celles des figures 9A et 9B peuvent être utilisées pour former non pas un canal 418 et des canaux secondaires, mais un guide d'onde longitudinal. Par exemple, de la silice est déposée ou formée dans les demi-canaux 416, 420, les deux composants 454, 452 étant ensuite assemblés comme décrit ci-dessus. On peut ainsi obtenir une structure telle que celle de la figure 3B.

Les figures 10A - 10E illustrent un procédé de réalisation d'un dispositif un peu plus grand, avec des technologies silicium standard. Ce procédé convient notamment à la réalisation d'un dispositif tel que celui déjà mentionné ci-dessus, dont la largeur l et la hauteur H sont par exemple comprises entre 500 μm et 900 μm .

Sur une plaque 80 de silicium, d'épaisseur par exemple comprise entre 250 μm et 500 μm , on réalise une cavité 82, destinée à former les plots de connexions électriques : cette cavité est obtenue par gravure humide du silicium 80 à travers un masque de nitrure de silicium ayant la forme adaptée.

Puis, après passivation par dépôt d'une couche d'oxyde de silicium, on réalise un dépôt d'une couche 84 d'un métal noble et/ou biocompatible. Cette dernière est gravée, par gravure sèche ou humide à travers un masque de résine (non représenté sur la figure 10A).

Il est ensuite procédé au dépôt d'une couche 86 d'oxyde de silicium. Cette couche est gravée à travers un masque de résine, cette étape permettant de dégager des ouvertures 90 et de définir des plots 91 entre les différentes électrodes. Sur la figure 10B, la référence 88 désigne un masque, par exemple en résine ou en métal.

On procède ensuite (figure 10C) à une gravure face arrière de la plaque 80 de silicium, afin de réaliser les demi-canaux et les ouvertures latérales 99 qui vont définir le réseau fluidique. Cette gravure est obtenue par gravure sèche, à travers un masque, par exemple de résine, formé sur une couche 97 de nitrure de silicium déposée en face arrière (figure 10B).

Deux composants ainsi obtenus sont ensuite assemblés, comme illustré sur la figure 10D. Sur cette figure, la référence 180 désigne la deuxième plaque de silicium dans laquelle est réalisé le deuxième demi-composant. On y voit également les ouvertures latérales 190 du réseau fluidique.

Une étape de découpe, mise en œuvre à l'aide des techniques de gravure sèche déjà décrites ci-dessus, permet ensuite de libérer le dispositif (figure 10E).

Là encore on peut accroître le nombre de canaux selon des techniques similaires à celles expliquées ci-dessus en liaison avec les figures 8A - 8C et 9A - 9B.

Selon une variante du procédé des figures 7A - 7N, on ne réalise pas deux demi dispositifs avec chacun un demi réseau fluidique, que l'on assemble

ensuite, mais un réseau fluide complet. Par exemple (figure 11), la couche 56 de la figure 7I est gravée plus profondément, de manière à avoir à assembler le composant obtenu, non pas avec un composant identique
5 comme sur la figure 7K, mais avec un composant dans lequel la couche 156 n'a pas été gravée. Les étapes ultérieures, conduisant à la libérations des composants 200, 300 sont similaires à ce qui a déjà été décrit. Cette variante peut aussi être combinée avec les
10 variantes des figures 8A - 8C et 9A, 9B. Elle peut aussi s'appliquer au procédé des figures 10A - 10E : dans ce procédé, le dispositif peut être réalisé par assemblage d'un composant similaire à celui de la figure 10C, gravé pour former un réseau fluide, avec
15 un deuxième composant qui n'est pas gravé pour former un tel réseau.

Dans tous les procédés décrits ci-dessus, les dépôts de nitrure de silicium sont réalisés par LPCVD (« Low Pressure Chemical Vapor Deposition », ou
20 dépôt chimique en phase vapeur basse pression) et de dioxyde de silicium par PECVD (« Pressure Enhanced Chemical Vapor Deposition », ou dépôt chimique en phase vapeur sous pression) ou par oxydation thermique.

Des techniques de réalisation pouvant être
25 mises en oeuvre dans le cadre de l'invention sont également décrites dans l'ouvrage de S Wolf et coll. « Silicon Processing, Vol.1 : Process Technology », Lattice press, California, 1986, en particulier p.161-197, 407-513, 532, 539-585, et dans l'ouvrage « VLSI
30 Technology », Ed. SM Sze, Mc Graw Hill International

Editions, Electrical & Electronic Engineering Series », 1988, notamment p.375-421.

Un microsysteme selon l'invention permet soit d'obtenir des informations sur des structures
5 cibles de petites dimensions, soit de diagnostiquer certaines pathologies ou fonctions via des capteurs électriques, électrochimiques ou biochimiques, soit de traiter ou inhiber certaines zones pathologiques par électrostimulation et/ou délivrance de substances
10 actives in situ.

REVENDICATIONS

1. Microdispositif de diagnostic ou de
thérapie in vivo, comportant :

5 - un corps, sensiblement longitudinal et de
section quadrilatérale, muni, dans le sens de sa
longueur, d'au moins un canal principal (24) dont une
entrée (18) est située à une première extrémité (14) du
corps,

10 - et un ou plusieurs canaux secondaires
(26, 28) se raccordant à au moins un canal principal
(24) et débouchant latéralement, par des sorties
latérales (22, 222, 322, 422).

15 2. Microdispositif selon la revendication
1, comportant en outre :

 - une ou plusieurs électrodes (10),
disposées sur une portion extérieure du corps,
 - un ou plusieurs plot(s) (16) de connexion
20 électrique situé(s) à la première extrémité (14) du
corps, au voisinage de l'entrée (18) dudit canal.

3. Microdispositif de diagnostic ou de
thérapie in vivo, comportant :

25 - un corps, sensiblement longitudinal et de
section quadrilatérale, muni, dans le sens de sa
longueur, d'au moins un canal principal (24) dont une
entrée (18) est située à une première extrémité (14) du
corps,

30 - une ou plusieurs électrodes (10),
disposées sur une portion extérieure du corps,

- un ou plusieurs plot(s) (16) de connexion électrique situé(s) à la première extrémité (14) du corps, au voisinage de l'entrée (18) dudit canal.

5 4. Microdispositif selon l'une des revendications 2 ou 3, les plots de connexion électrique comportant des micro-empreintes réalisées dans le corps du microdispositif.

10 5. Microdispositif selon la revendication 4, les micro-empreintes étant de hauteur et de largeur comprises entre 10 μm et 50 μm .

15 6. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 5, comportant au moins deux canaux principaux parallèles.

20 7. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 6, l'un au moins des canaux principaux débouchant à une deuxième extrémité (20) du corps, dite extrémité distale.

25 8. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 7, comportant une deuxième extrémité (20) en forme de biseau.

 9. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 8, le corps ayant une section dont la dimension maximale est inférieure à 1 mm.

10. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 9, le corps ayant une section carrée ou rectangulaire dont chaque côté a une dimension maximale inférieure à 300 μm .

5

11. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 10, le corps ayant une section carrée ou rectangulaire dont chaque côté a une dimension maximale inférieure à 900 μm .

10

12. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 11, le corps ayant une extension longitudinale comprise entre 0,5 cm et 3 cm.

15

13. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 12, le corps ayant deux surfaces opposées parallèles (12, 13) entre la première et la deuxième extrémités (14, 20).

20

14. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 13, l'entrée (18, 218, 219, 318 - 320) d'au moins un canal principal (24) étant en forme d'entonnoir.

25

15. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 14, le corps du dispositif étant en silicium.

30

16. Microdispositif selon l'une des revendications 1 à 15, comportant en outre un guide d'onde (221).

17. Procédé de réalisation d'un microdispositif sensiblement longitudinal de diagnostic ou de thérapie in vivo comportant :

- 5 - la réalisation de deux portions du microdispositif, chaque portion comportant au moins un demi-canal s'étendant selon la direction longitudinale du microdispositif (24), ou une première portion comportant un canal s'étendant selon la direction
10 longitudinale du microdispositif,
 - l'assemblage des deux portions, directement entre elles ou avec une couche intermédiaire (256, 456), de manière à former au moins un canal, dit canal principal, s'étendant selon la
15 direction longitudinale.

18. Procédé selon la revendication 17, comportant en outre la réalisation, sur au moins une des deux portions, d'une ou plusieurs électrodes (10,
20 62, 162), et d'un ou de plusieurs plot(s) (16, 53, 153, 162, 164) de connexion électrique.

19. Procédé selon la revendication 18, l'électrode ou les électrodes, ainsi que le ou les
25 plots de connexion étant obtenus par gravure puis dépôt de métal biocompatible (62).

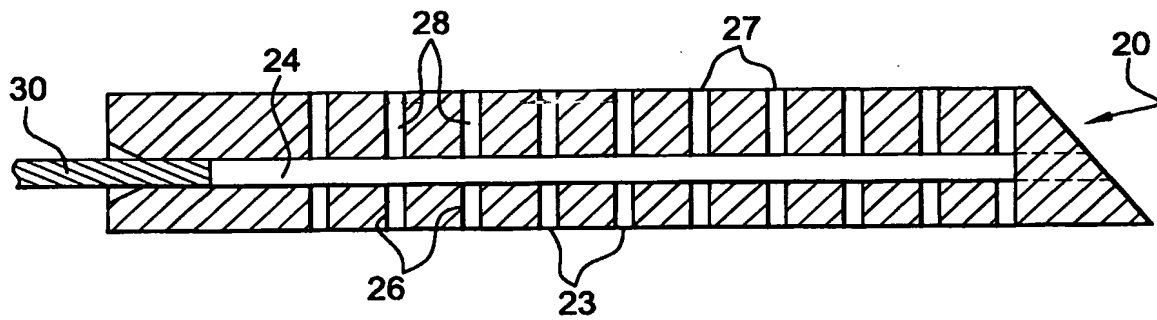
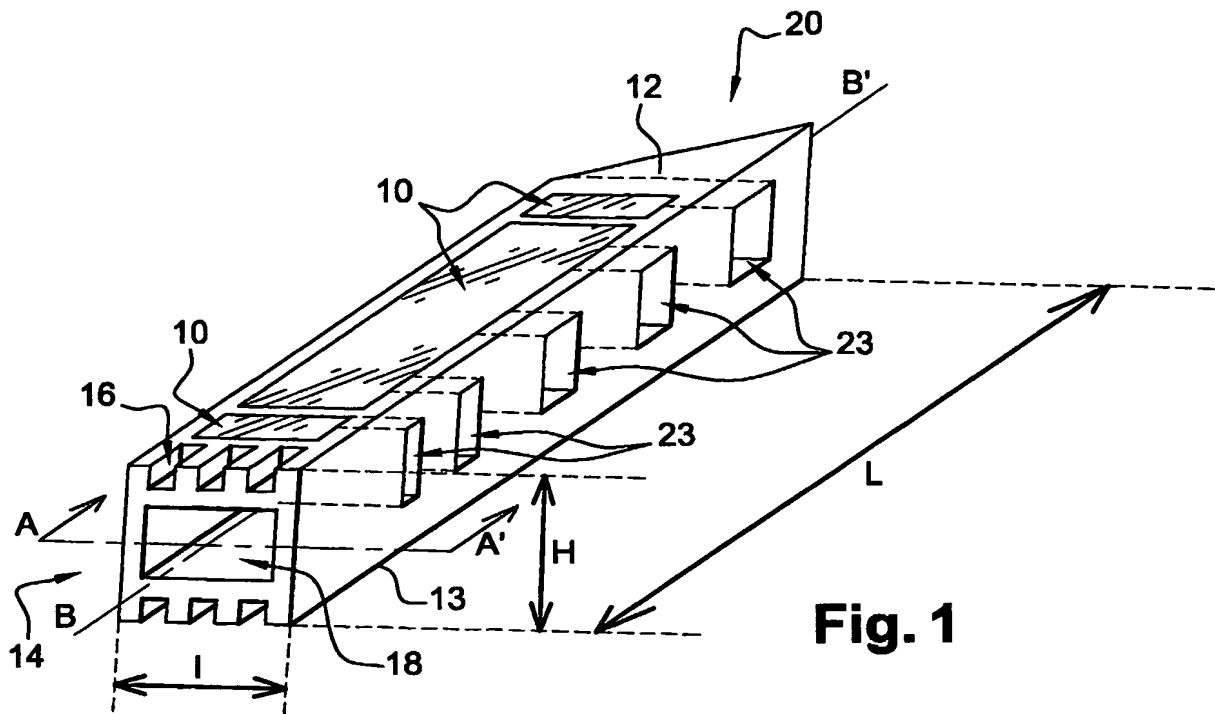
20. Procédé selon l'une des revendications 17 à 19, chacune des portions étant réalisé dans une
30 couche superficielle de silicium d'un substrat SOI.

21. Procédé selon l'une des revendications 17 à 20, comprenant une couche intermédiaire (456) comportant elle-même un canal fluide (418).

5 22. Procédé selon l'une des revendications 17 à 21, comportant en outre la réalisation d'au moins une portion de canal secondaire se raccordant au demi-canal ou au canal principal, l'assemblage des deux portions de corps formant au moins un canal secondaire
10 se raccordant au canal principal.

23. Procédé selon l'une des revendications 17 à 22, comportant en outre une étape de réalisation d'un guide optique (221).

1/10



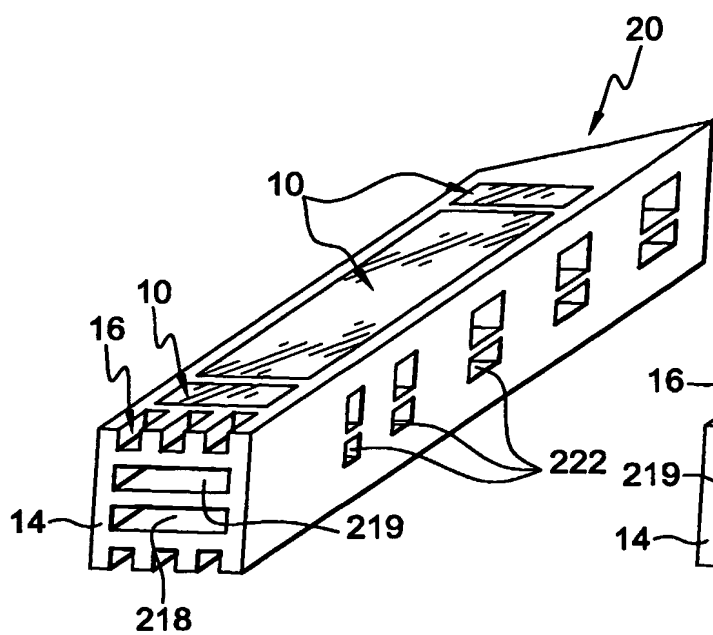


Fig. 3A

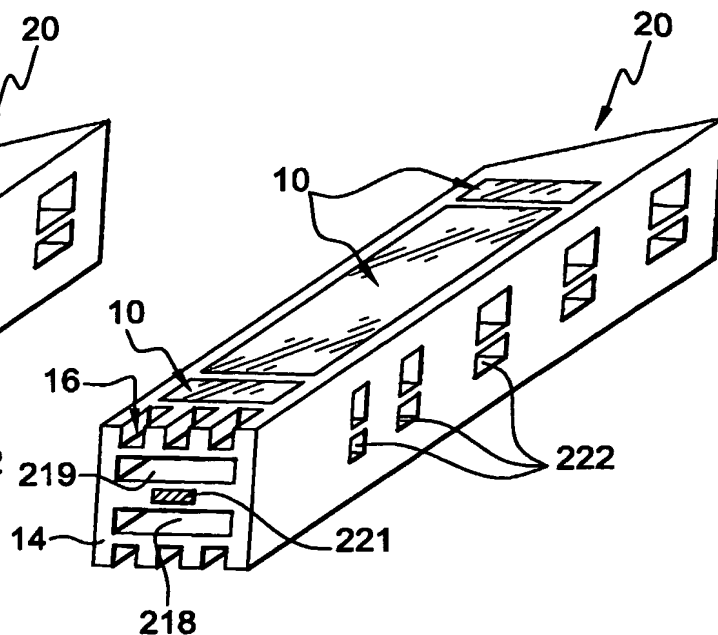


Fig. 3B

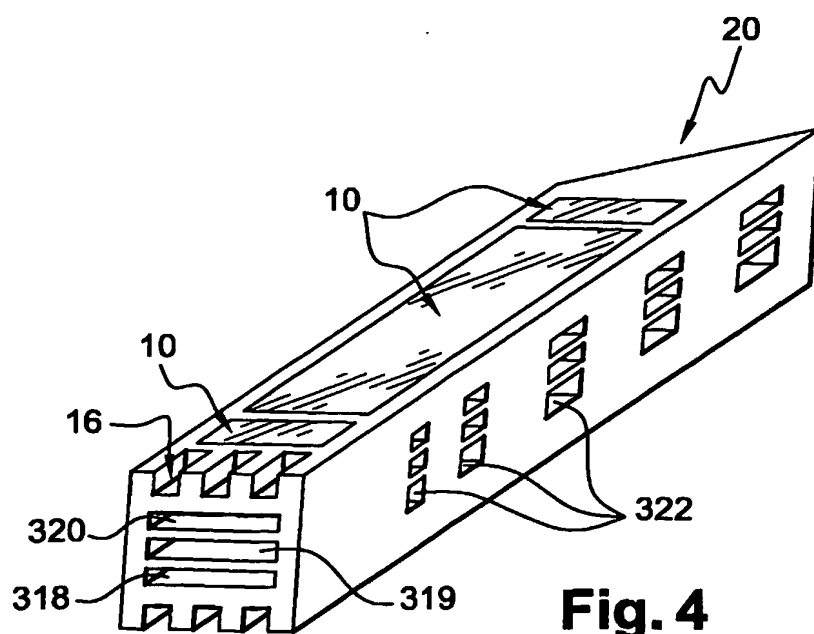


Fig. 4

3 / 10

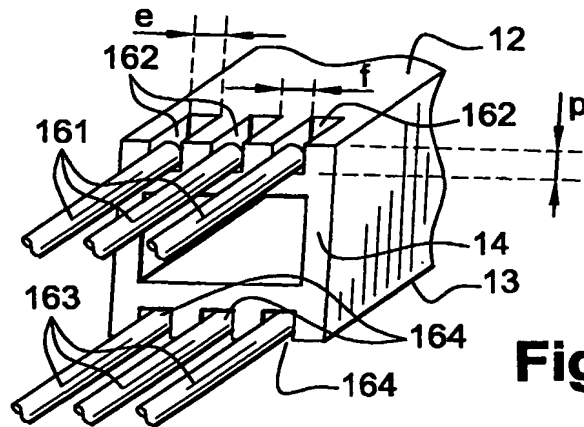


Fig. 5A

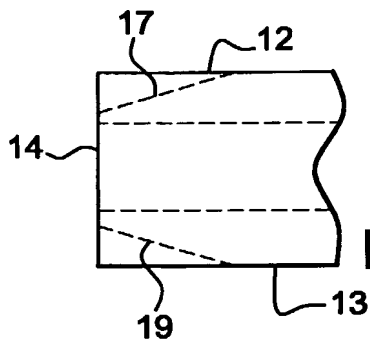


Fig. 5B

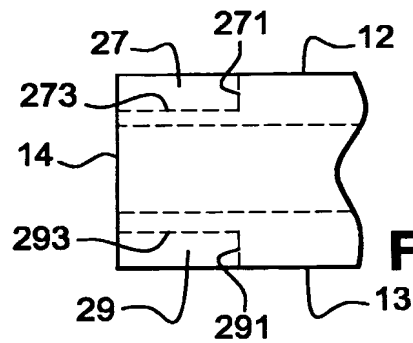


Fig. 5C

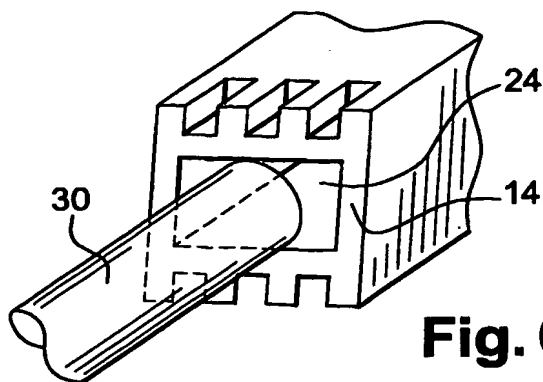


Fig. 6

4 / 10

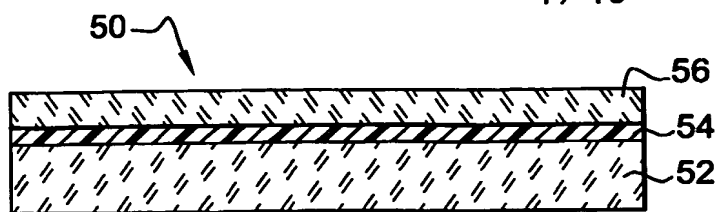


Fig. 7A

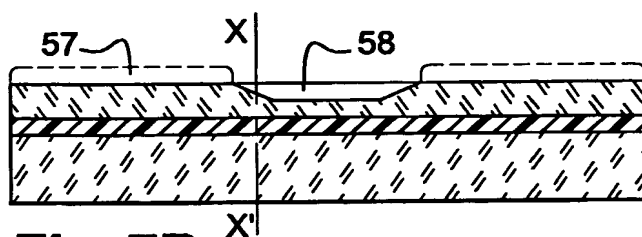


Fig. 7B

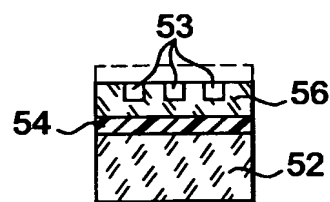


Fig. 7C

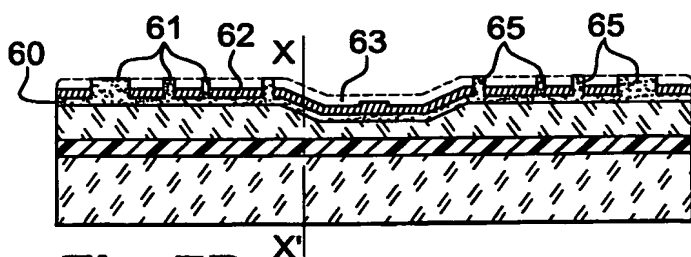


Fig. 7D

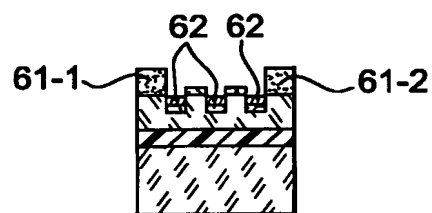


Fig. 7E

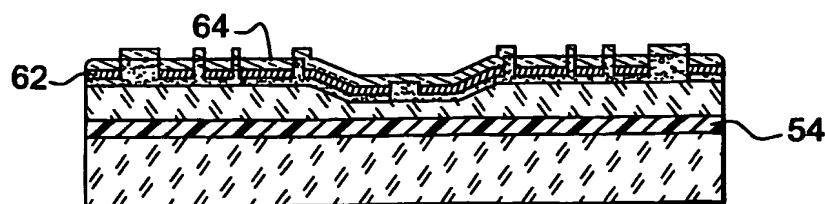


Fig. 7F

5 / 10

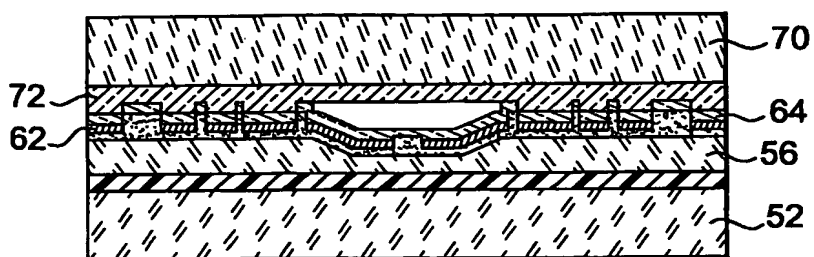


Fig. 7G

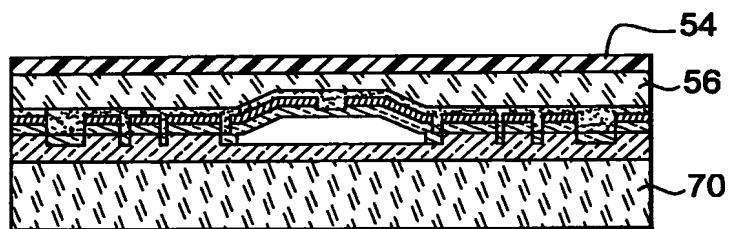


Fig. 7H

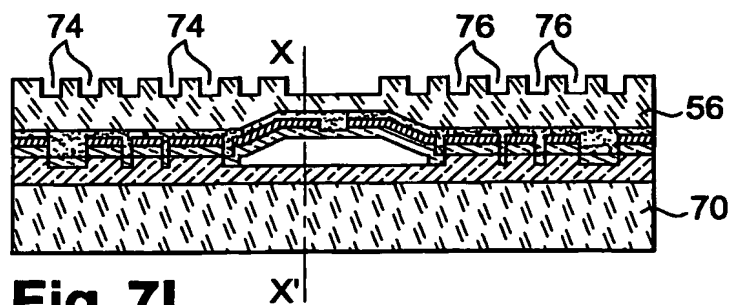


Fig. 7I

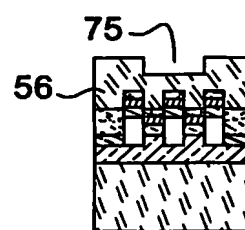


Fig. 7J

6 / 10

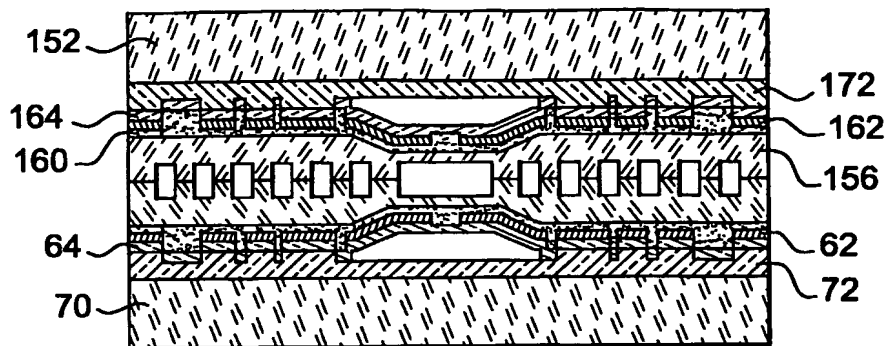


Fig. 7K

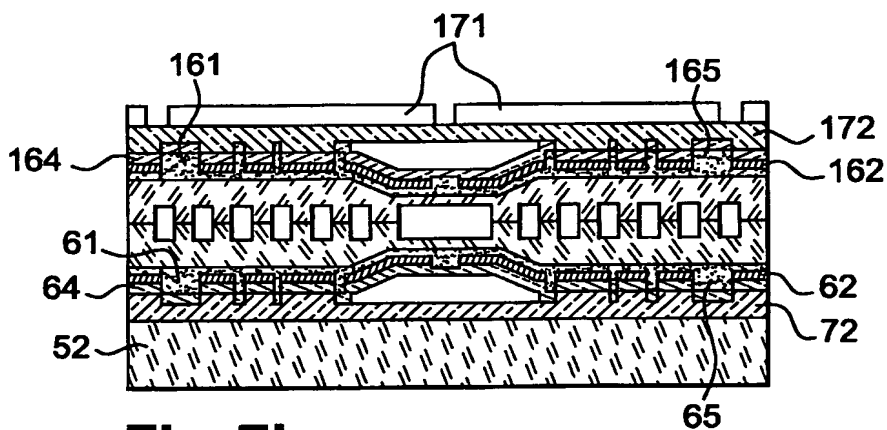


Fig. 7L

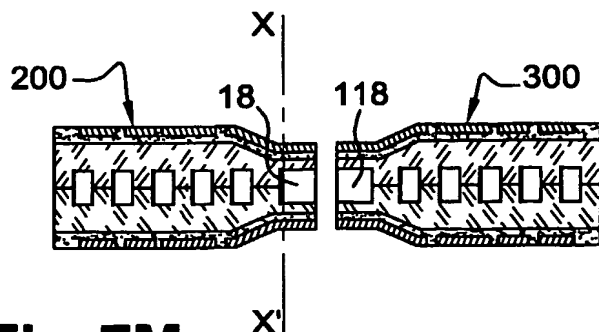


Fig. 7M

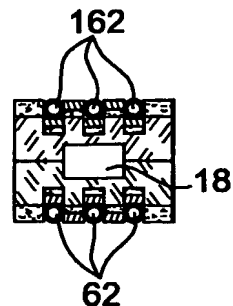


Fig. 7N

7 / 10

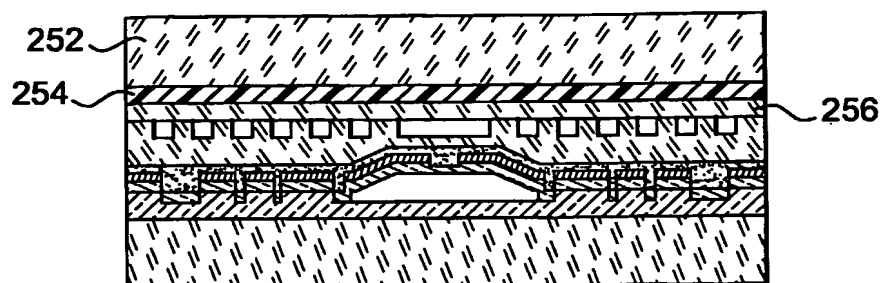


Fig. 8A

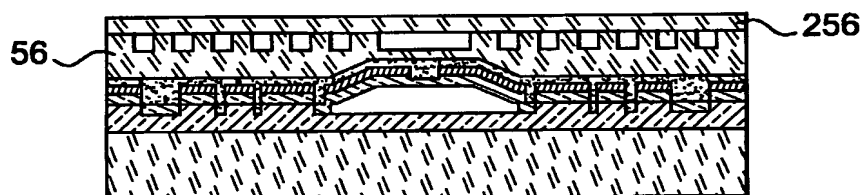


Fig. 8B

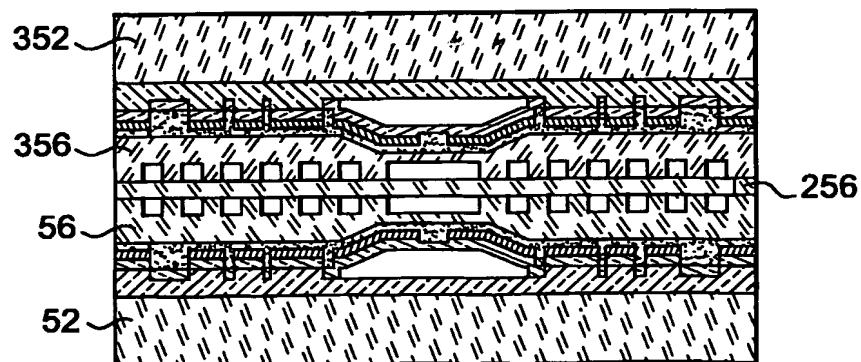


Fig. 8C

Fig. 9A

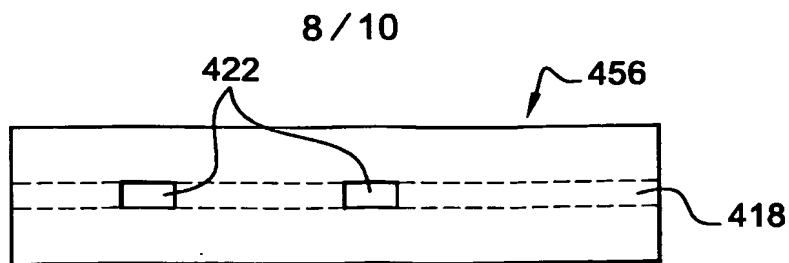


Fig. 9B

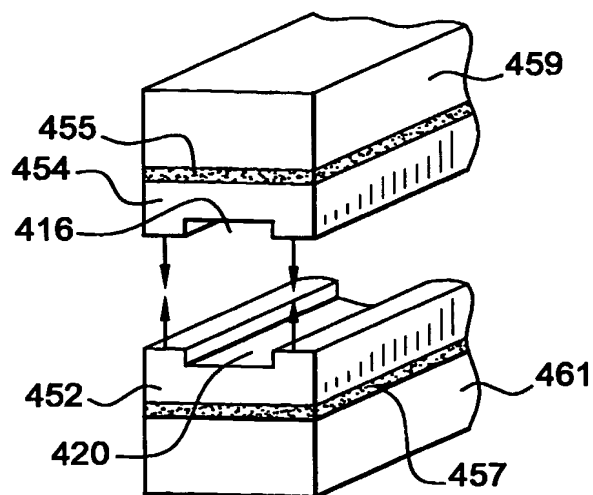


Fig. 10A

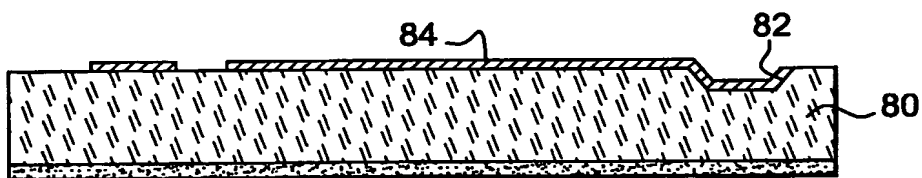
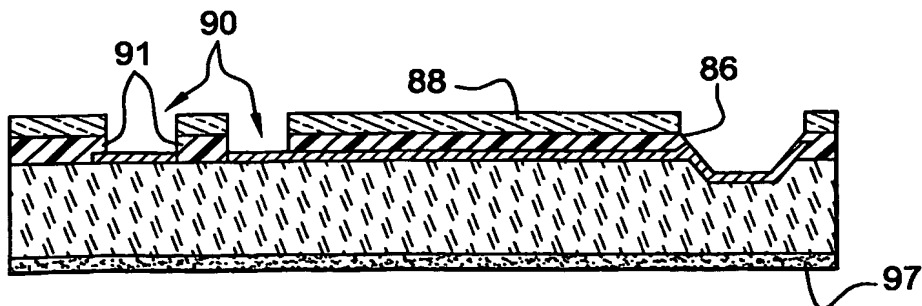


Fig. 10B



9 / 10

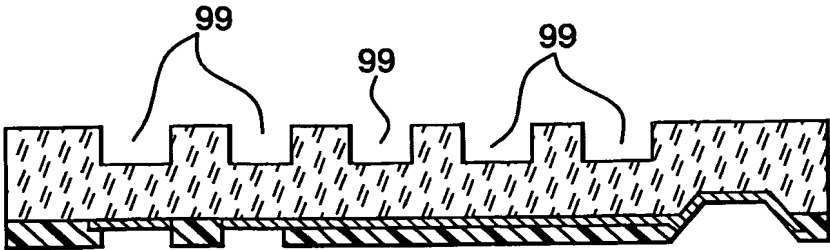


Fig. 10C

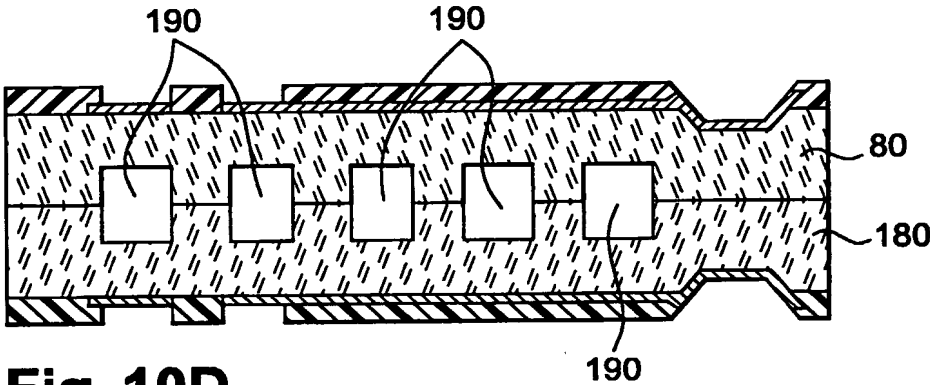


Fig. 10D

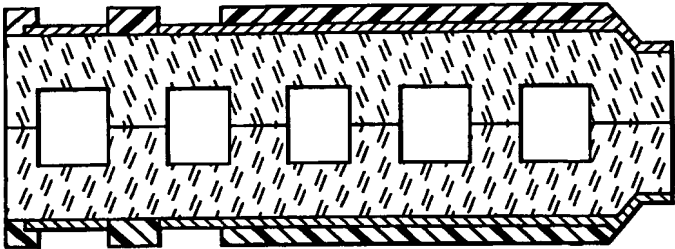


Fig. 10E

10 / 10

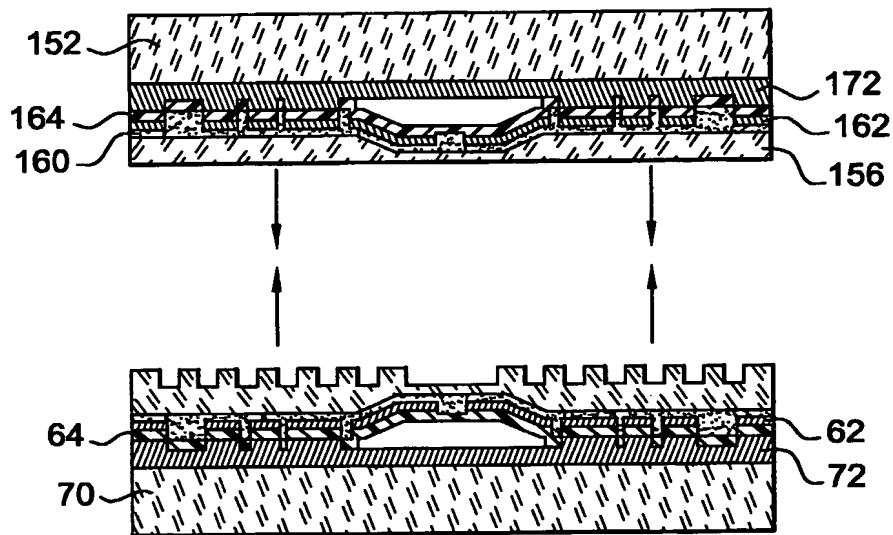


Fig. 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/050602

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61M5/142 A61N1/05 B81C1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61M A61N A61B B81C B81B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/43937 A (AQUAMARIJN HOLDING B.V; VAN RIJN, CORNELIS, JOHANNES, MARIA; VOGELAAR,) 6 June 2002 (2002-06-06)	1-7, 9-13, 15
X	page 18, line 1 - line 52; figure 16 page 1, line 1 - page 2, line 53; figures 11-21	17-23
X	----- WO 02/18785 A (ADVANCED SENSOR TECHNOLOGIES; HOWER, ROBERT, W; CANTOR, HAL, C; MONDRO) 7 March 2002 (2002-03-07)	1-13, 15
A	figures 1-8 page 10, line 17 - page 11, line 15 page 25, line 1 - line 30 page 28, line 1 - line 27 page 23, line 38 - page 24, line 31 ----- -/--	14, 16

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 April 2005

Date of mailing of the international search report

18/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Reinbold, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/050602

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/198512 A1 (SEWARD KIRK PATRICK) 26 December 2002 (2002-12-26)	1-3,8-12
A	paragraph '0003! - paragraph '0005!; figures 1-13 paragraph '0013! - paragraph '0016! paragraph '0031! - paragraph '0035! -----	14,16
X	US 2002/193818 A1 (SPARKS DOUGLAS RAY) 19 December 2002 (2002-12-19) paragraph '0015! - paragraph '0026!; figures 1-9 -----	1
A	WO 01/34088 A (RUBIN LEO ;BERNSTEIN DAVID (US)) 17 May 2001 (2001-05-17) page 28, line 18 - line 21; figures 1-6 page 29, line 5 - line 20 page 29, line 30 - page 30, line 4 page 30, line 21 - line 26 -----	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/050602

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0243937	A	06-06-2002	NL 1016779 C2	04-06-2002
			AU 1970402 A	11-06-2002
			EP 1341655 A2	10-09-2003
			WO 0243937 A2	06-06-2002
			US 2004028875 A1	12-02-2004
WO 0218785	A	07-03-2002	AU 8866801 A	13-03-2002
			CA 2420682 A1	07-03-2002
			EP 1317625 A1	11-06-2003
			WO 0218785 A1	07-03-2002
US 2002198512	A1	26-12-2002	WO 02100459 A2	19-12-2002
US 2002193818	A1	19-12-2002	NONE	
WO 0134088	A	17-05-2001	AU 2249701 A	06-06-2001
			CA 2391448 A1	17-05-2001
			EP 1233811 A2	28-08-2002
			JP 2004500906 T	15-01-2004
			WO 0134088 A2	17-05-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR2004/050602

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61M5/142 A61N1/05 B81C1/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61M A61N A61B B81C B81B

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 02/43937 A (AQUAMARIJN HOLDING B.V; VAN RIJN, CORNELIS, JOHANNES, MARIA; VOGELAAR,) 6 juin 2002 (2002-06-06)	1-7, 9-13, 15
X	page 18, ligne 1 - ligne 52; figure 16 page 1, ligne 1 - page 2, ligne 53; figures 11-21	17-23
X	----- WO 02/18785 A (ADVANCED SENSOR TECHNOLOGIES; HOWER, ROBERT, W; CANTOR, HAL, C; MONDRO) 7 mars 2002 (2002-03-07)	1-13, 15
A	figures 1-8 page 10, ligne 17 - page 11, ligne 15 page 25, ligne 1 - ligne 30 page 28, ligne 1 - ligne 27 page 23, ligne 38 - page 24, ligne 31 ----- -/--	14, 16

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

11 avril 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

18/04/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Reinbold, S

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2004/050602

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 2002/198512 A1 (SEWARD KIRK PATRICK) 26 décembre 2002 (2002-12-26)	1-3,8-12
A	alinéa '0003! - alinéa '0005!; figures 1-13 alinéa '0013! - alinéa '0016! alinéa '0031! - alinéa '0035! -----	14,16
X	US 2002/193818 A1 (SPARKS DOUGLAS RAY) 19 décembre 2002 (2002-12-19) alinéa '0015! - alinéa '0026!; figures 1-9 -----	1
A	WO 01/34088 A (RUBIN LEO ;BERNSTEIN DAVID (US)) 17 mai 2001 (2001-05-17) page 28, ligne 18 - ligne 21; figures 1-6 page 29, ligne 5 - ligne 20 page 29, ligne 30 - page 30, ligne 4 page 30, ligne 21 - ligne 26 -----	1-23

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2004/050602

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0243937	A	06-06-2002	NL 1016779 C2	04-06-2002
			AU 1970402 A	11-06-2002
			EP 1341655 A2	10-09-2003
			WO 0243937 A2	06-06-2002
			US 2004028875 A1	12-02-2004
<hr/>				
WO 0218785	A	07-03-2002	AU 8866801 A	13-03-2002
			CA 2420682 A1	07-03-2002
			EP 1317625 A1	11-06-2003
			WO 0218785 A1	07-03-2002
<hr/>				
US 2002198512	A1	26-12-2002	WO 02100459 A2	19-12-2002
<hr/>				
US 2002193818	A1	19-12-2002	AUCUN	
<hr/>				
WO 0134088	A	17-05-2001	AU 2249701 A	06-06-2001
			CA 2391448 A1	17-05-2001
			EP 1233811 A2	28-08-2002
			JP 2004500906 T	15-01-2004
			WO 0134088 A2	17-05-2001
<hr/>				